

ETUDE DE LA REPOSE ANTIGENIQUE
DES MUQUEUSES BRONCHIQUE ET NASALE,
AU MOYEN DE TESTS DE PROVOCATION

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine —

par

Ladislav HORVAT

de

Prague

Thèse No 3429

1974

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545917_0050

**ETUDE DE LA REPONSE ANTIGENIQUE
DES MUQUEUSES BRONCHIQUE ET NASALE,
AU MOYEN DE TESTS DE PROVOCATION**

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Ladislav HORVAT

de

Prague

Thèse No 3429

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1975

La Faculté de médecine, sur le préavis du docteur Jean-Pierre Girard, chargé de cours, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 19 décembre 1974

Le doyen :
William Geisendorf

Thèse No 3429



Nous adressons nos plus vifs remerciements :

- au professeur J. Fabre qui nous a fait l'honneur de présider cette thèse, pour l'intérêt et la sollicitude qu'il nous a témoignés durant l'élaboration de ce travail;
- au docteur Jean-Claude Didisheim qui nous a accueilli dans son service et nous a généreusement dispensé son savoir et son expérience médicale;
- au docteur Jean-Pierre Girard qui nous a initié aux problèmes de l'allergie et qui a participé de très près à l'élaboration de cette thèse;
- à Mademoiselle Madeleine Mauroux qui a pratiqué la presque totalité des tests nasaux et respiratoires avec une patience et une compétence rares.

A MA SOEUR MARIA

Ma soeur Maria, j'ai écrit ces quelques lignes à la hâte, sans même les avoir revus, car j'ai été interrompu par un visiteur. Je t'embrasse de tout coeur et te prie de transmettre mes sentiments à ta mère et à ta sœur. Adieu.

Les voies respiratoires supérieures représentent une unité fonctionnelle particulièrement bien mise en évidence par Ogura et coll. (1). Ces auteurs ont en effet montré que la compliance respiratoire, mesurée par la bouche, diminuait lorsqu'augmentait l'obstruction nasale. Il en est de même pour la résistance pulmonaire. Cette unité se retrouve dans certains aspects de la pathologie respiratoire. C'est le cas par exemple des maladies allergiques. En effet, dans de nombreuses situations cliniques, la sensibilisation est présente sur les deux muqueuses pour un agent sensibilisant donné, mais ceci est loin d'être une règle absolue. Fréquemment, une sensibilisation isolée de l'une des muqueuses est présente sans manifestations apparentes sur l'autre. La nature de cette discrépance est parfaitement inconnue, bien que plusieurs hypothèses, qui seront développées plus loin, permettent d'approcher ce problème.

Les tests de provocation permettent l'étude, non seulement des aspects physiologiques de ce problème, mais aussi, une approche diagnostique des plus précises.

La pratique des tests de provocation respiratoire n'est pas récente. Depuis plus de 20 ans, ils ont été utilisés dans le but d'assurer un diagnostic étiologique et surtout de préciser avec une technique fiable la fréquence de sensibilisation atopique à un antigène donné (2,3,4,5). De nombreuses méthodes ont été proposées, parmi lesquelles la plethysmographie (6), les mesures de compliance (6) ou l'enregistrement oesophagien de la relation pression-volume, selon Colldahl (7), sont les plus sensibles. Toutefois, ces techniques sont peu simples à appliquer et exigent un matériel important. Ce sont ces raisons qui nous ont fait choisir un appareillage très simple qui sera décrit plus loin.

Les tests de provocation au niveau nasal ont été largement utilisés, aussi bien pour l'étude physiologique des voies aériennes supérieures que dans un but diagnostique. Les techniques utilisées, récemment revues par Reeves (8), sont multiples et les résultats souvent d'interprétation difficile. Dans la plupart des cas, ces techniques visent à déterminer le débit aérien nasal et les changements dynamiques de résistance liés

../..

à un état congestif des muqueuses. Nous avons utilisé un "nasal air-flow computer", mis au point dans les laboratoires Schering, USA.

La présente investigation visait à répondre aux questions suivantes.

- Dans un premier temps, analyser les réponses de sujets asthmatiques, à l'administration d'une batterie de substances allergéniques.
D'établir une corrélation avec les tests cutanés.
- D'étudier également selon un protocole similaire, une série de patients porteurs d'une rhinite allergique.
- D'analyser un groupe de patients présentant une rhinite allergique avec asthme, à l'aide des deux techniques de provocation.
- Dans tous les cas, étudier les réponses immédiates aussi bien que les réponses tardives.
- Enfin, analyser la réactivité de la muqueuse nasale à l'administration de médiateurs des réactions allergiques (histamine, bradykinine, ainsi qu'un bêta-bloqueur, le propranolol).

MATERIEL ET METHODES

Patients : Tous les patients investigués ont été vus dans le cadre de la consultation externe d'allergie de la Polyclinique Universitaire de Médecine. Sur un total de 60 patients, 30 présentaient un asthme seul. Le schéma d'investigation publié antérieurement (11) sera développé plus loin. Les 30 autres patients présentaient une rhinite allergique et 12 d'entre eux souffraient d'un asthme en plus de leur rhinite.

Dans cette étude nous avons tenté de n'inclure que des patients répondant à la définition de l'atopie. Les critères utilisés étaient, en plus de l'histoire personnelle et familiale du patient, un taux élevé d'IgE sérique mesuré par radioimmunoassay, selon une technique décrite précédemment (12). Les taux sériques d'IgE les plus bas mesurés chez nos patients étaient de 320 u.i/ml (limites normales ad 250 u.i/ml).

Pratique des tests de provocation respiratoire

La capacité vitale (CV) et le volume expiratoire maximum par seconde (VEMS) ont été mesurés au moyen d'un simple spiromètre (Vitalograph).

../..

L'administration des allergènes a été faite au moyen d'un appareil à aérosol délivrant une dose constante de 0,4 ml en un temps standard de 3 minutes.

Dans la règle, la ligne de base des paramètres respiratoires était constituée par les valeurs moyennes obtenues de 5-6 mesures. Deux mesures étaient faites 5 et 15 minutes après l'inhalation de l'allergène. Afin de mettre en évidence la présence de réactions tardives, une mesure des paramètres respiratoires a toujours été pratiquée 6-8 heures après le test de provocation.

Dans un travail antérieur (11), une analyse statistique nous avait montré qu'une variation négative de plus de 11 % des paramètres respiratoires était significative, à la suite du test de provocation avec l'allergène. Nous avons retenu une variation de 14 % afin d'avoir une marge de sécurité suffisante. Ceci correspond d'ailleurs à la variation minimum significative admise par d'autres auteurs (10,13). Un exemple d'enregistrement graphique est représenté dans la figure 1.

Pratique des tests de provocation nasale

Un "nasal air-flow computer" élaboré par la maison Schering a été utilisé. Le principe en est le suivant. Un pneumotachographe de Fleisch fixé à un masque de plongée sous-marine permet d'enregistrer la résistance dynamique du débit aérien nasal. Un embout placé dans la bouche permet d'enregistrer la pression différentielle entre le pharynx postérieur et l'extérieur. Ces deux sorties sont reliées à un double système de transducer. Elles sont amplifiées et reliées pour la première à l'axe des x et la seconde à l'axe des y d'un oscilloscope. La résultante de ces deux paramètres donne une figure oscilloscopique légèrement incurvée passant par le zéro.

Les résultats sont enregistrés d'une manière continue avec un système d'inscription à encre. La résistance dynamique et le débit sont les deux paramètres utilisés. Une ligne de base soigneusement établie est indispensable pour l'appréciation des résultats. Une augmentation de 35 % de la résistance dynamique et une diminution correspondante du débit sont considérées comme valeurs minimum significatives. Pour ce travail, la résistance dynamique (R.dyn.) seule a été analysées comme

../..

paramètre variable.

Un exemple d'enregistrement des modifications de la résistance dynamique nasale, sous l'effet d'un allergène, est représentée dans la figure 2.

Antigènes et tests cutanés

Des allergènes commerciaux (Hollister-Stier, Laboratoire Mérieux, Lyon) ont été utilisés. Dans tous les cas, les groupes de substances suivantes (pollens, poussières, phanères, moisissures, bactéries resp.) ont été utilisés pour les tests cutanés ainsi que pour les tests de provocation respiratoires et nasaux. Le détail de ces groupes n'a été pratiqué que pour les tests cutanés. Des concentrations au 1/100, 1/1000 et 1/10000 étaient à disposition. La concentration la plus faible était généralement utilisée au départ, suivie, en l'absence d'une réponse locale, de la concentration suivante. Les mêmes précautions ont été observées pour les tests de provocation.

Médiateurs

L'histamine (Vifor, Genève) a été utilisée à des concentrations variant de 30 µg à 1 mg/dose; la bradykinine (Sandoz, Bâle) aux concentrations de 50-500 µg. Le propranolol (Inderal, ICI) a été utilisé aux concentrations de 10-600 µg.

RESULTATS

Tests de provocation respiratoires dans l'asthme.

Les patients de ce groupe ont été divisés en deux groupes selon qu'ils présentaient un asthme saisonnier pollinique ou un asthme perannuel. La réponse aux 5 groupes d'allergènes est illustrée dans les deux groupes par le pourcentage de sujets présentant un VEMS diminué de plus de 14 % après l'inhalation de l'allergène.

Ces résultats sont présentés sur la figure 3, laquelle indique également le pourcentage de patients ayant présenté un test cutané positif à la substance utilisée pour le test d'inhalation.

L'intérêt de ces résultats est de démontrer d'une manière décisive que chez les patients atopiques, la réactivité cutanée aux allergènes est beaucoup plus marquée que celle de la muqueuse bronchique.

../..

Dans le même tableau, le pourcentage de sujets ayant présenté une réaction retardée (2-8 heures), à la suite du tests de provocation, est également indiqué. Il apparaît immédiatement que ce type de réaction est beaucoup plus fréquent avec les moisissures et les bactéries qu'avec les autres allergènes.

Tests de provocation dans les rhinites

Le même type de représentation graphique que précédemment a été utilisé pour illustrer les résultats des tests de provocation dans les rhinites. La figure illustre les résultats comparatifs des tests cutanés et nasaux. Il existe un pourcentage relativement important de sujets chez lesquels une bonne concordance entre les test cutanés et nasaux a été observée. Une absence de concordance, dans le sens d'un test cutané positif sans correspondance au niveau des muqueuses, n'est toutefois pas rare.

Le même tableau illustre le pourcentage de réactions tardives, résultant du test de provocation, survenant entre 2-6 heures après le test. Ces réponses différées sont liées à la nature de l'allergène et coexistent chez le même sujet, aussi bien avec la présence de tests cutanés de type immédiat que retardé. Un exemple en est donné dans la figure 5. Dans ce cas, l'inhalation d'extraits allergéniques de graminées et de poussière de maison entraîne très rapidement une congestion de la muqueuse nasale et une augmentation de la résistance dynamique. En revanche, ces mêmes paramètres ne sont modifiés que 2-3 heures après l'inhalation d'antigènes bactériens.

Une analyse séparée des rhinites polliniques saisonnière et pérenniale donne des résultats intéressants. Ceux-ci sont illustrés dans la figure 6. Il apparaît immédiatement que dans le groupe des pollens, le pourcentage de réactions aux extraits polliniques est considérablement plus élevé que pour les autres allergènes. Ces derniers semblent toutefois suffisamment fréquemment incriminés pour qu'ils puissent être considérés comme facteurs saisonniers aggravants lors de l'établissement du diagnostic étiologique.

Un autre résultat frappant apparaît à la lecture de cette figure.

../..

En effet, les réactions différées sont de beaucoup plus fréquentes dans les rhinites perannuelles que dans les formes saisonnières.

Dans la figure 7, une illustration des relations entre tests respiratoires, tests cutanés et nasaux est présentée. Il apparaît immédiatement qu'ici aussi existe une population de sujets réagissant au niveau des 2 muqueuses à l'inhalation d'un allergène. En revanche, dans plusieurs cas, la réponse à un allergène donné est strictement limitée à l'une des deux muqueuses. Dans certains de ces cas, il a été possible de démontrer que cette différence de comportement des deux muqueuses était due à une différence du seuil de sensibilité à l'allergène. Dans d'autres cas, toutefois, la réponse est restée univoque quelle qu'ait été la concentration de l'allergène utilisé. Ce type de comportement ne semble pas lié à la nature de l'allergène.

Etude des réponses nasales et respiratoires au pollen de phléole.

Dans une dernière série d'expériences, 3 groupes de 8 sujets ont été investigués au moyen des tests de provocation. Il s'agissait de rhinites seules, d'asthme seul et de rhinites avec asthme. Dans tous les cas, la responsabilité du pollen de phléole avait été démontrée.

Les résultats représentés dans la figure 8 révèlent quelques points intéressants. Tout d'abord, les rhinites seules réagissant fortement en test de provocation nasal aux pollens de phléole, ce qui était attendu. Toutefois, ces sujets, bien que ne présentant pas de signes cliniques d'asthme, démontrent une hypersensibilité de la muqueuse bronchique à cet allergène. Une observation semblable a été faite chez les sujets présentant un asthme pollinique mais sans clinique de rhinite. Dans ce cas, la muqueuse nasale de ces patients réagit presque aussi fortement que celle des sujets avec une rhinite allergique déclarée.

Enfin, le dernier groupe de patients, présentant aussi bien une rhinite qu'un asthme pollinique, réagit très nettement dans les deux modes de tests de provocation.

A noter que 8 sujets témoins normaux, c'est-à-dire sans manifestations de type atopique, n'ont développé aucune réponse à la suite des tests d'inhalation nasaux et respiratoires aux extraits de pollen de phléole, dans la gamme de concentration utilisée.

Réponse aux médiateurs

La réponse à certains médiateurs a été étudiée chez 16 patients

../..

présentant une rhinite allergique. Les mêmes tests ont été pratiqués chez 13 sujets témoins en bonne santé. Une étude comparative de l'action des médiateurs au niveau des bronches n'a pas été faite. En effet, de très nombreux travaux ont maintenant bien codifié les réponses bronchiques aux différents médiateurs (16).

Comme l'indique la figure 9, les sujets normaux réagissent aussi bien que les allergiques à l'action de ces médiateurs. Toutefois, le seuil de sensibilité est beaucoup plus élevé dans le groupe de contrôle que chez les sujets allergiques, résultat comparable à celui que l'on obtient en test respiratoire chez les sujets sains et les asthmatiques, à l'administration d'histamine, de bradykinine, d'agents bêta-bloqueurs et d'acétylcholine (16). Toutefois, il est important de noter que chez les sujets allergiques, une grande variabilité de la sensibilité est observée et que dans une certaine mesure, le degré de sensibilité aux médiateurs correspond au degré de sensibilité aux allergènes.

La forme de réactivité de la muqueuse nasale n'est pas la même pour les 3 médiateurs utilisés. Comme le montre la figure 10, l'histamine entraîne une augmentation brutale de la résistance nasale dynamique, alors que l'effet maximum du propranolol n'est atteint que 40-50 minutes après l'inhalation. Enfin, la bradykinine développe lentement un état congestif, le maximum étant atteint après 2 heures, effet se prolongeant pendant 3-4 heures.

Enfin, des essais de protection contre les effets de l'antigène ont été pratiqués avec un agent stimulateur des récepteurs-bêta, le salbutamol (Ventolin, glaxo). Celui-ci a été utilisé à une concentration de 50 µg/spray, des concentrations supérieures étant irritantes. Le résultat de ces essais est illustré dans la figure 11. Ce β -stimulateur entraîne une protection certaine de la muqueuse nasale, lorsqu'il est administré immédiatement avant l'allergène. Toutefois, lorsque l'administration est faite 5-10 minutes après l'inhalation de l'allergène, l'effet protecteur ne se développe pleinement qu'après 20-30 minutes, mais alors persiste pour une durée de plusieurs heures.

../..

DISCUSSION

Ce travail met en évidence les avantages mais aussi les difficultés des tests de provocation en tant que méthode d'évaluation des fonctions, aussi bien que comme moyen de diagnostic.

Parmi les nombreuses méthodes utilisées pour mesurer les paramètres de la fonction respiratoire, il est certain que celle que nous avons utilisée compte parmi les plus rudimentaires. Toutefois, notre objectif était de quantifier et d'évaluer la valeur d'une méthode simple, n'impliquant pas un investissement important en équipement et permettant une lecture directe des résultats. La technique spirométrique utilisée nous a paru suffisante pour répondre aux besoins de notre investigation. Toutefois, elle comporte des erreurs et limitations qu'il importe de connaître et qui ont récemment été soulignées par Gaymard et coll. (13).

L'évaluation de la signification des variations résultant de la provocation allergénique est un point important. Pour ce faire, une analyse statistique des résultats obtenus chez 36 patients asthmatiques avait été entreprise (11). Il s'agissait dans tous les cas de sujets dont la sensibilité avait été préalablement établie par la conjonction de l'histoire clinique, des tests cutanés et des tests d'exposition. Les résultats obtenus nous ont permis de démontrer qu'une variation de VEMS de 12 % et de la capacité vitale de 14 % pouvaient être considérées comme significatifs (11,17).

En revanche, le rapport VEMS/CV, couramment utilisé en physiopathologie respiratoire, ne nous a pas paru d'une grande utilité. Notre système d'administration de l'antigène, par aérosol, était également sujet à critique. En effet, faute d'un circuit fermé, seule une partie de la matière nébulisée atteint les voies respiratoires. Toutefois, dans notre système, la fraction perdue était toujours la même et ce déficit pouvait aisément être équilibré en augmentant quelque peu la concentration de l'allergène. La validité de ce système a été clairement mise en évidence par l'examen des résultats. En effet, la corrélation directe entre la concentration de l'allergène nécessaire pour obtenir une réponse et le degré de sensibilité du patient, évaluée au moyen de critères cliniques, a pu être faite dans la plupart des cas.

../..

Plusieurs types de limitation ont été recensés. Tout d'abord aucun résultat valable ne peut être obtenu avec des patients présentant un broncho-spasme marqué, avec ou sans symptômes importants, et une valeur de VEMS variant de 2,5-3 litres selon la taille et le poids du sujet. Par conséquent, il est important de ne tester que des patients présentant une fonction pulmonaire normale ou proche de la normale.

Il est également nécessaire de tester le solvant avant d'aller plus avant avec les tests. En effet, quelques patients très sensibles réagissent par un léger broncho-spasme à l'administration de simple serum physiologique. Il faut noter ici l'importance de n'utiliser que des antigènes ne renfermant pas de phénol. Cette substance est en effet irritante pour les bronches et peut parfois déclencher un broncho-spasme. Mentionnons enfin la nécessité de préparer fréquemment (toutes les 2-3 semaines) des solutions fraîches d'allergènes, ceux-ci se dégradant assez rapidement en l'absence d'agents préservateurs. Toutefois, une concentration de merthiolate au 1/10000 semble parfaitement bien tolérée par les asthmatiques.

Plusieurs éléments positifs apparaissent à l'examen des résultats obtenus. C'est une observation courante, faite par tous les allergologues, que de nombreux patients réagissent en tests cutanés, à une très large gamme d'allergènes (18). Nos résultats montrent que dans ces cas, seules quelques substances suscitent une réponse de la musculature bronchique. En d'autres termes, il n'y a pas de relations nécessaires entre la sensibilisation cutanée à un allergène et la réponse bronchique. Le test de provocation permet une approche beaucoup plus spécifique du diagnostic étiologique et ceci représente une information de très grande valeur, pour établir la composition du vaccin individuel de désensibilisation.

Cette étude a permis de préciser également les indications à pratiquer des tests de provocation respiratoire. Nos conclusions rejoignent celles d'Houry (19). C'est particulièrement dans les formes d'asthmes chroniques et dans le diagnostic parfois difficile d'asthme intrinsèque que les tests de provocation rendent de grands services. Enfin, cette étude apporte un argument en faveur de l'existence d'asthmes dus à des anticorps autres que des IgE (20). Dans un certain nombre de cas en effet,

../..

des patients répondent en test de provocation malgré l'absence de tests cutanés immédiats (19). Cette réponse est parfois immédiate, mais aussi parfois différée (2-8 heures après le test), confirmant les affirmations d'autres auteurs (21,22). Les réponses tardives sont souvent le fait de certains antigènes, dont les moisissures et particulièrement *Candida albicans* (23) ainsi que les bactéries (15). Il apparaît donc que la pathogénie de l'asthme est multiple et qu'un diagnostic étiologique précis implique des techniques nouvelles d'investigation.

La technique d'exploration de la fonction nasale mérite également quelques commentaires. L'équipement que nous avons eu à disposition pourrait mériter le reproche inverse de celui formulé pour les tests respiratoires. En effet, celui-ci est presque trop sophistiqué et sensible. Respirer dans un circuit fermé, pour un patient présentant une forte obstruction des fosses nasales, n'est pas chose facile. Le plus souvent, il y a renforcement du débit par une respiration volontaire et la pratique des mesures a souvent impliqué des heures d'entraînement du patient. Entre parenthèses, une remarque intéressante. Cet appareillage représente un excellent moyen d'évaluer le degré d'émotivité du patient, et représente un test psychologique presque autant qu'un test de la fonction des voies respiratoires supérieures.

Les résultats obtenus au moyen de cette technique complètent certaines observations faites au niveau de l'arbre respiratoire (24) mais toutefois semblent infirmer certaines théories, qui impliquent un système réflète commun aux muqueuses nasales et respiratoires.

La muqueuse nasale présente également deux modes de réactions, soit immédiat et différé. Toutefois, actuellement, il est impossible de dire si une ou plusieurs classes d'anticorps interviennent dans l'élaboration de ces deux types de réponses. Dans quelques cas, il y a eu concordance entre la présence d'une réponse nasale tardive et la présence d'un test cutané de type Arthus; toutefois, ceci est loin d'être la règle. Il est en effet possible que d'autres mécanismes, par exemple un effet potentialisateur des endotoxines, dans le cas de bactéries, puissent être démontrés.

L'absence de corrélation positive entre la sensibilisation cutanée et nasale, notée dans plusieurs cas, confirme les observations

de Taylor et Skivalkar (25). Donc, ici également, la muqueuse nasale est loin d'être le miroir rigoureux de ce qui se passe dans la peau. Comment exprimer cette discrédance ? Connel et Sherman (26) pensent qu'il s'agit simplement d'un seuil différent de sensibilité entre la peau et la muqueuse nasale. Toutefois, une autre explication peut être avancée, à la lumière des études par immunofluorescence faite par Ishi-zaka (27). Cet auteur a noté, en effet, que les muqueuses respiratoires et digestives renfermaient la presque totalité des plasmocytes producteurs d'IgE. Il est alors possible que les IgE fixées aux mastocytes cutanés ne représentent qu'un simple débordement d'un excès d'IgE locales, déversées dans la circulation et réparties dans les mastocytes tissulaires (28).

Un autre point qui mérite discussion est le comportement relativement indépendant des muqueuses nasales et bronchiques en présence d'un même antigène. En effet, les deux muqueuses semblent développer leurs manifestations allergiques selon une pathogénie très voisine, sinon semblable. Deux types d'explication peuvent rendre compte de cette discrédance. D'une part, il n'est pas impossible que le status immunologique local, sous la forme d'une sécrétion d'anticorps bloquants de type IgA, puisse expliquer certains de ces phénomènes. D'autre part, la nature particulière des antigènes (grains de pollen, spores, poussières) peut aussi expliquer des différences de diffusion. Ceci semble confirmé par notre expérience utilisant un allergène soluble. Dans ce cas, même les patients avec rhinite allergique au pollen de phléole qui ne font pas de manifestations cliniques d'asthme réagissent en présence de la forme accessible et diffusible de l'allergène en solution aqueuse.

Les études préliminaires utilisant différents médiateurs, confirment certaines données connues et apportent quelques documents nouveaux. La réactivité de la muqueuse nasale à l'histamine est bien connue (29) et nos résultats confirment la grande sensibilité de la muqueuse nasale à ce médiateur. En revanche, nous n'avons pas trouvé de documents étudiant la réactivité de la muqueuse nasale à la bradykinine. Ce nonapeptide est capable d'induire un bronchospasme dans la plupart des cas d'asthme (30) et par ailleurs, pourrait jouer un rôle dans la composante vasculaire des réactions allergiques (31). Nos résultats montrent une grande sensibilité de la muqueuse nasale à ce peptide, avec toutefois,

..../..

une réponse d'apparition différée par rapport à celle due à l'histamine. Il n'est donc pas exclu que la bradykinine participe au phénomène congestif de la muqueuse nasale par un mécanisme encore inconnu. La découverte que la sensibilité des asthmatiques à un allergène simule un bloc des récepteurs bêta-adrénergiques, a été riche en enseignement et a permis la découverte d'agents thérapeutiques utiles (32). A cet égard, il apparaît que la muqueuse nasale réagit à l'action d'agent bêta-bloqueur ou bêta-stimulant d'une manière très comparable à celle de la muqueuse bronchique (32). Ces résultats préliminaires parlent en faveur d'une certaine unité fonctionnelle entre les muqueuses respiratoires et nasales. Enfin, les tests de provocation permettent d'apprécier d'une manière objective l'action protectrice d'agents thérapeutiques (33).

RESUME

Jusqu'à ces dernières années, l'allergologue ne disposait pour établir le diagnostic étiologique des asthmes et rhinites allergiques que des résultats des tests cutanés.

Le but de ce travail était de standardiser et codifier une technique simple de test de provocation dans l'asthme, applicable au diagnostic de routine et d'autre part d'évaluer une nouvelle technique de provocation allergénique dans les rhinites allergiques, mesurant les variations de la résistance nasale dynamique au débit aérien.

Deux groupes de patients ont été étudiés, soit 30 patients avec asthme et 30 patients avec une rhinite allergique. Douze de ces derniers avaient également un asthme. Dans tous les cas le taux sérique d'IgE était élevé et les patients correspondaient à la définition du status atopique.

Cinq groupes d'allergènes ont été systématiquement utilisés, soit les pollens, les moisissures, les poussières, les phanères et les bactéries respiratoires.

L'essentiel des résultats peut être résumé comme suit .

1) Dans près de 30 % des tests chez les asthmatiques, il y a discordance entre les résultats des tests cutanés et respiratoires. Ces derniers sont de loin plus spécifiques que les précédents.

../..

2) Une discrépance de ce type a également été notée dans le cas des tests de provocation nasaux, toutefois la fréquence est un peu plus faible, aux environs de 20 %.

3) Au niveau respiratoire aussi bien qu'au niveau nasal, des réponses d'apparition tardives à l'administration de l'allergène ont été notées. Elles correspondent parfois à des tests cutanés immédiats, parfois à des tests cutanés de type Arthus. La pathogénie de ces réponses différées est encore inconnue.

4) Les deux muqueuses, nasale et bronchique, peuvent être sensibilisées simultanément à un antigène. Toutefois, les réponses peuvent être aussi parfaitement indépendantes. Une différence de status immunologique local (anticorps bloquants IgA) ou la nature corpusculaire des allergènes peuvent expliquer ces différences.

5) La réponse de la muqueuse nasale à l'histamine et la bradykinine est du même type que celle de la muqueuse bronchique. Les manifestations allergiques de la muqueuse nasale, à l'image de la muqueuse bronchique, mimiquent un bloc de récepteurs β -adrénergiques.

Les tests de provocation nasaux et respiratoires, par leur grande spécificité, améliorent le diagnostic étiologique des asthmes et rhinites allergiques. Ces données permettent de formuler la composition des vaccins de désensibilisation avec une très grande spécificité.

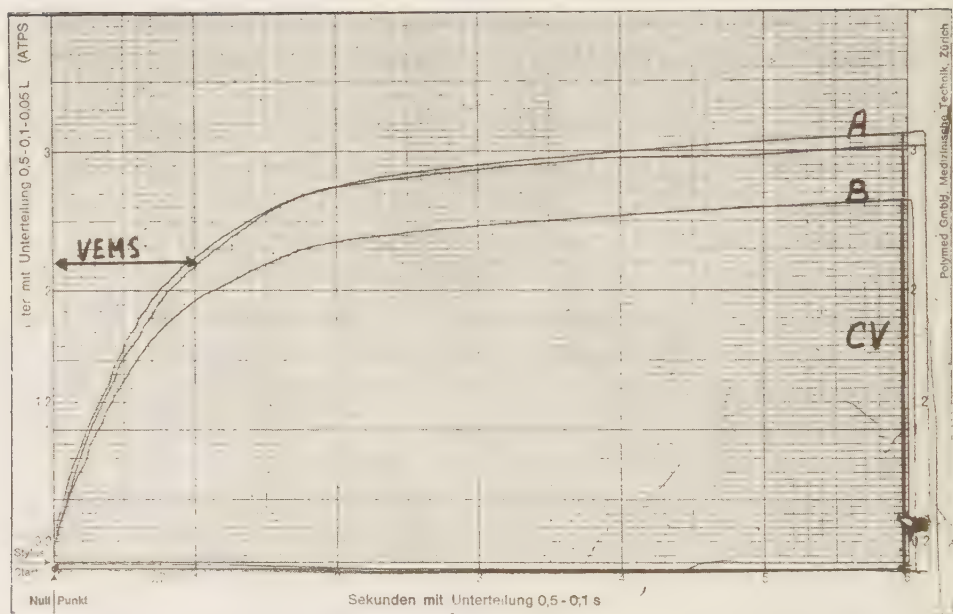


Figure 1. Exemple d'un enregistrement spirométrique obtenu avec le Vitalograph. Mesure de la capacité vitale et du volume expiratoire maximum / seconde. A. 2 enregistrements formant ligne de base. B. 5 minutes après inhalation d'un allergène.

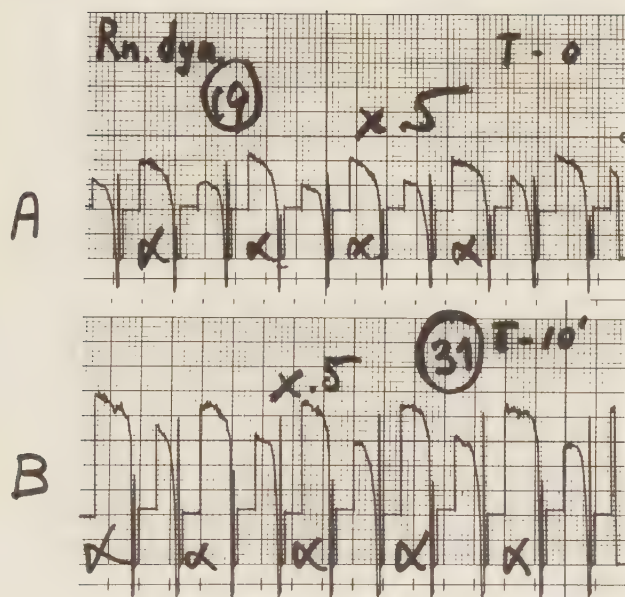


Figure 2. Exemple d'un enregistrement de la résistance nasale dynamique avec le "nasal air-flow computer". A. Enregistrement ligne de base. B. 7 minutes après l'administration locale (spray) d'un allergène.

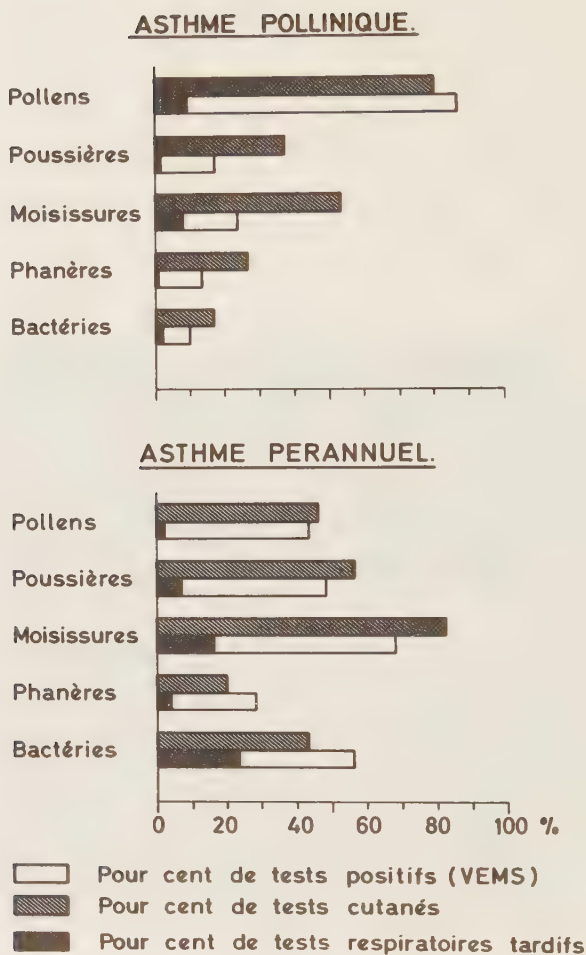


Figure 3. Tests de provocation respiratoires chez 30 patients asthmatiques. Les résultats sont analysés séparément pour les asthmes saisonniers polliniques et les asthmes perannuels. Le pourcentage de VEMS diminuant de plus de 14 %, sous l'effet de l'allergène est indiqué dans l'axe horizontal, ainsi que les pour cent des tests cutanés et tests respiratoires tardifs.

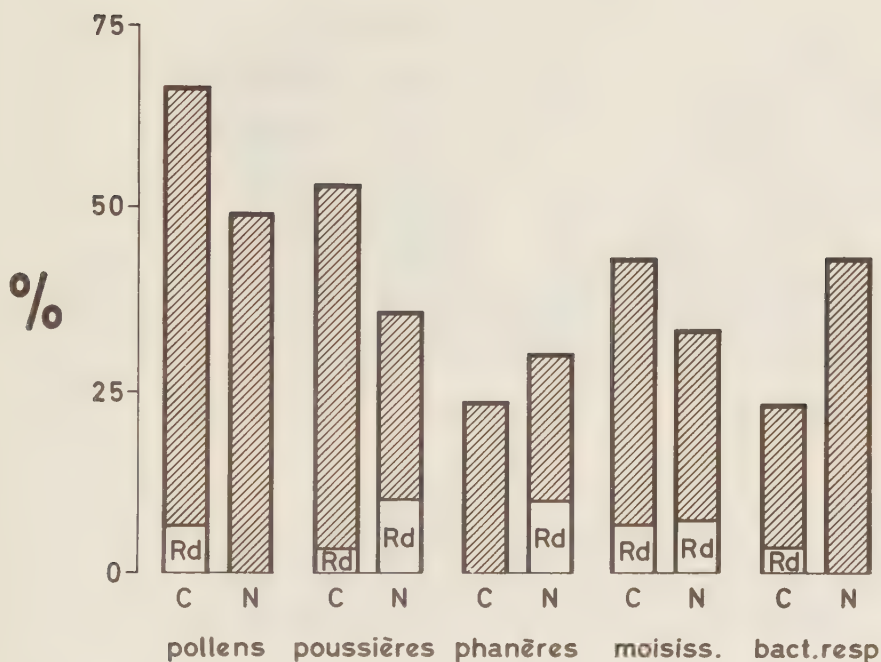


Figure 4. Test de provocation nasal (N) dans 30 cas de rhinites allergiques. Les résultats sont exprimés en augmentation de la résistance dynamique ($> 40\%$ au dessus des valeurs de base). Pour chaque groupe d'allergènes le pourcentage correspondant de tests cutanés positifs (C) est indiqué. Les colonnes blanches (Rd) indiquent le pourcentage de tests cutanés ou nasaux de développement tardif.

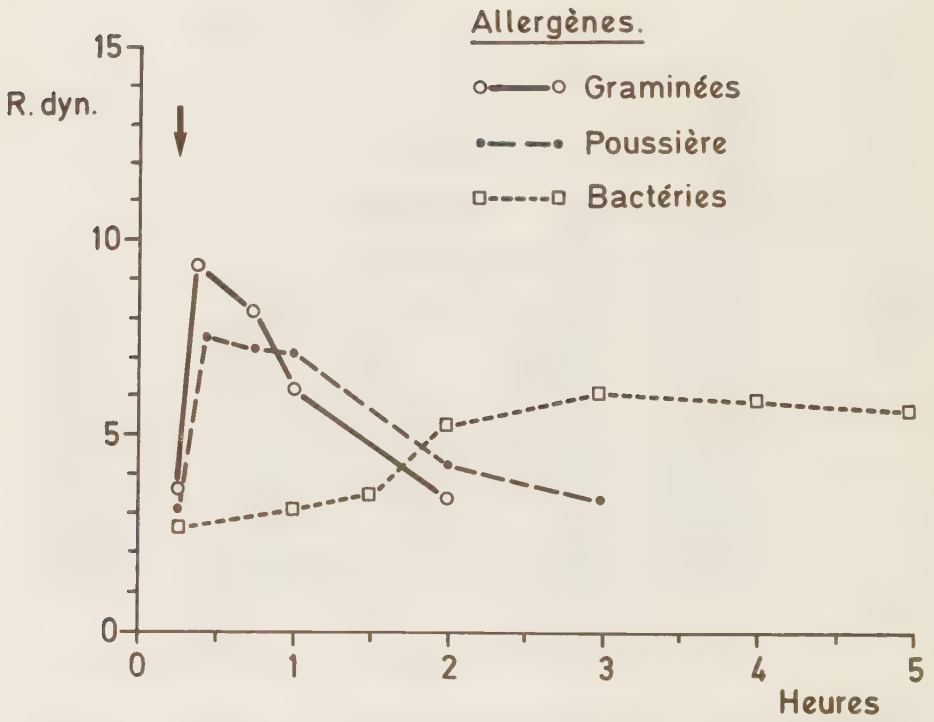


Figure 5. Test de provocation nasal. Augmentation de la résistance dynamique immédiate (graminées et poussières) et tardive (bactéries).

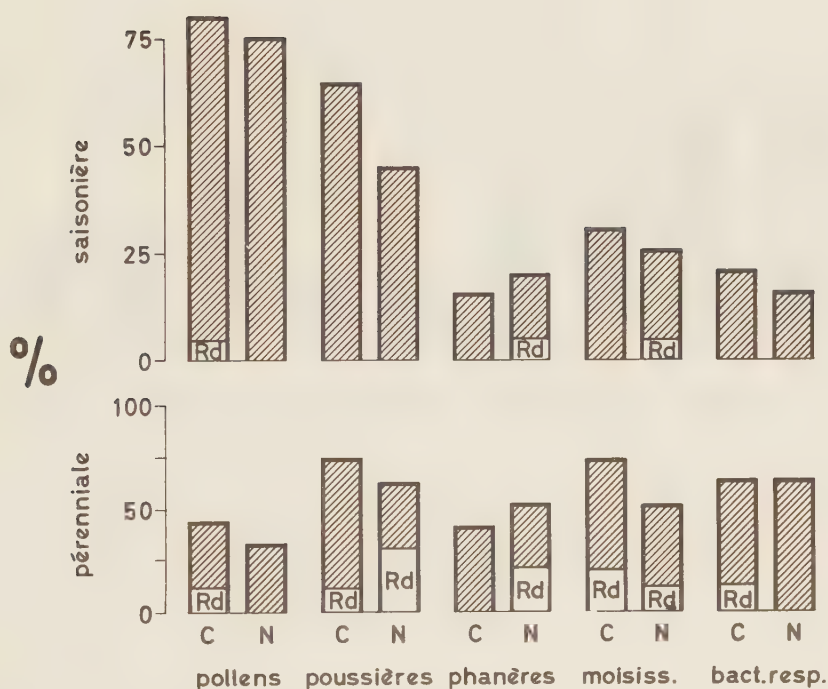


Figure 6. Test de provocation nasal (N). Résultats exprimés séparément pour les rhinites polliniques saisonnières et les formes perannuelles; les résultats des tests cutanés correspondant à chaque groupe d'allergènes sont indiqués (C), ainsi que les réponses d'apparition tardive.

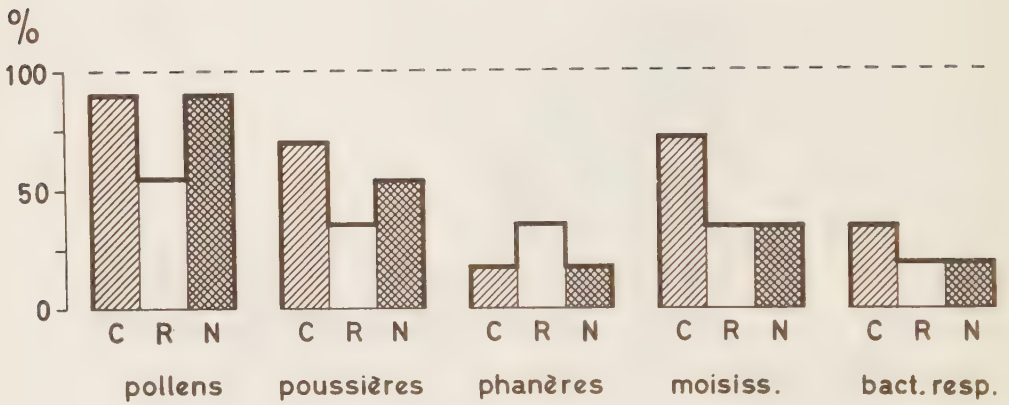


Figure 7. Comparaison des résultats obtenus en tests respiratoires (R), nasaux (N) et cutanés (C), chez 12 patients présentant simultanément une rhinite et un asthme allergique, testés avec 5 groupes d'allergènes.

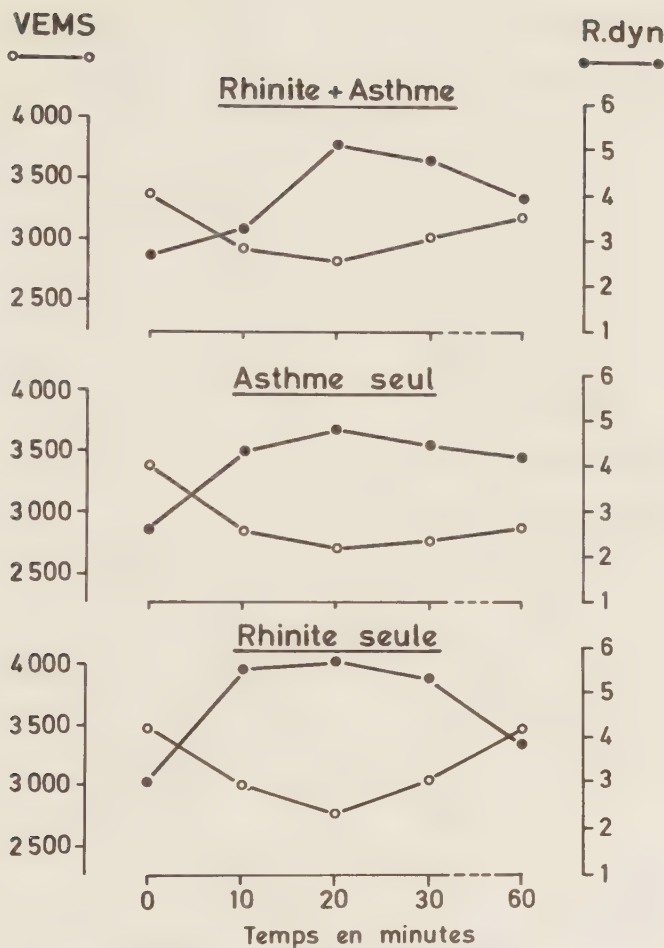


Figure 8. Tests de provocation respiratoires et nasaux à l'extrait antigénique de phléole chez 3 groupes de 8 patients avec 1) rhinite + asthme, 2) asthme seul, 3) rhinite seule. Mesure du VEMS et de la résistance dynamique (R.dyn.) avant et 10, 20, 30 et 60 minutes après l'inhalation de l'allergène.

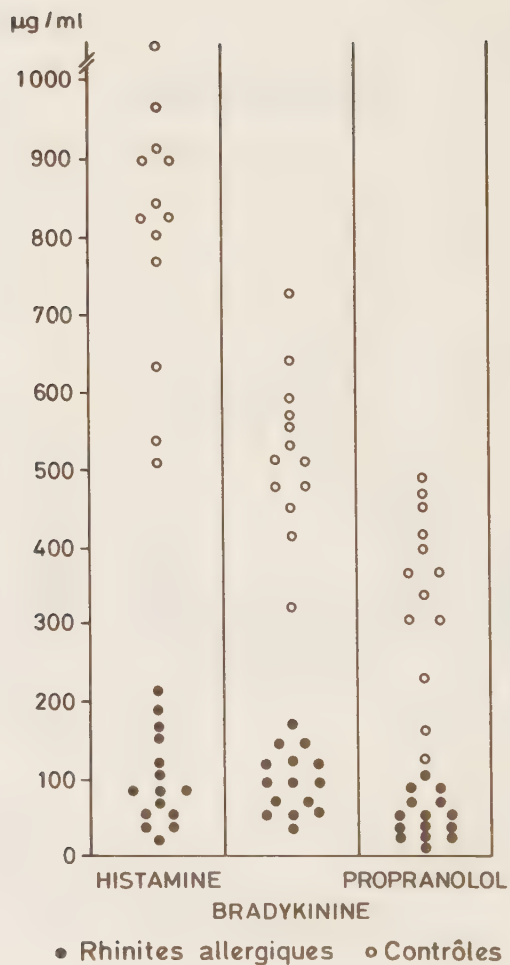


Figure 9. Réponse aux médiateurs, histamine, bradykinine et propranolol chez 15 patients avec rhinite allergique. Les résultats sont exprimés en concentration de médiateurs entraînant une augmentation d'au moins 40 % de la résistance nasale dynamique.

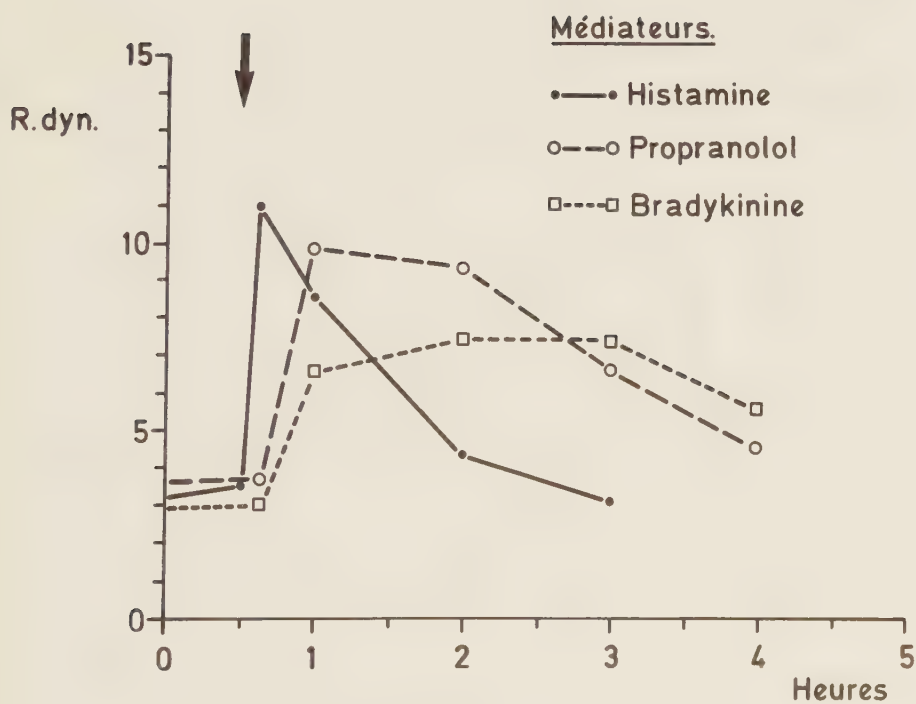


Figure 10. Réponse de la muqueuse nasale aux médiateurs, bradykinine, histamine et propranolol. Représentation typique de l'évolution de la résistance nasale dynamique pour chacun d'eux.

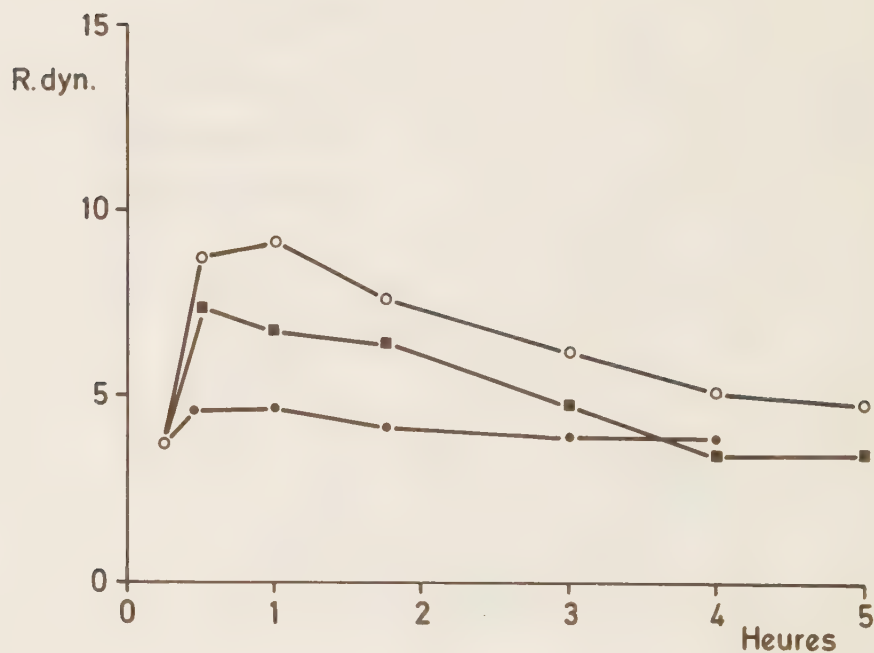


Figure 11. Effet protecteur d'un agent stimulateur β -adrénergique sur la réponse nasale consécutive à l'administration d'un allergène (pollen de phléole) - O - Test de provocation avec l'allergène seul. - ● - Salbutamol 50 μ g, 5 minutes avant l'allergène. - ■ - Salbutamol 50 μ g, 8 minutes après l'administration de l'allergène.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ogura J.H. : Physiologic relationship of the upper and lower airways. *Annals, Otol, Rhinol, Laryngol.* 71, 495-98, 1970.
2. Nilsson H. and Kaude J. : Inhalation and skin tests in the diagnosis of asthma bronchiale. *Dis. Chest.* 37, 535-42, 1960
3. Maier A., Orion B. et Devillier Ch. : Confrontation des tests cutanés et des tests de provocation chez 200 asthmatiques. *Rev. Franç. Allergol.* 10, 221-29, 1970.
4. Feinberg J.M., Stier R.A. and Grater W.C. : A suggested quantitative evaluation of the degree of sensitivity of patients with ragweed pollinosis. *J. Allergy*, 23, 387-96, 1952.
5. Colldahl H. : Inhalation tests in allergy diagnosis. *Acta allergol.*, suppl.22, 7, 3. Munsgard, Copenhagen, 1967.
6. Even Ph. : Eléments de mécanique respiratoire. *Rev. Tuberc. Pneumol.* 34, 917-31, 1970.
7. Colldahl H., Pegelow K.O. and Pokorny J. : The single breath nitrogen elimination tests for the registration of provocation tests in allergy diagnosis. *Acta allergol. Suppl.* 22, 7, 79. Munksgard, Copenhagen, 1967.
8. Reeves H.M., Wright W.K. and Novakovic M. : Quantitative measurement of nasal air-way resistance. *Arch. Otolaryng.* 92, 573-79, 1970.
9. Knapp J.Z., Kushner H.K. and Connell J.F. : The non-linear model for nasal flow resistance. Experimental evidence. 23rd. ACEMB. Washington D.C. 1970.
10. Itkin I.H., Anaud S., Yan M. and Middlebrook G. : Quantitative inhalation challenge in allergic asthma. *J. Allergy*, 34, 97-108, 1963.
11. Girard J.P., Horvat L. and Didisheim J.C. : Inhalation tests as a routine diagnosis procedure in allergic asthma. *Ann. Allergy*, 31, 596-602, 1973.
12. Girard J.P. et S. Cattin : Mesure du taux sérique d'IgE et diagnostic différentiel des eosinophilies isolées. *Rev. Franç. Allergol.* 14, 135-138m 1974.

13. Gaymard P., Orehek J., Boutin C. et Charpin J. : Valeur du test de provocation par allergènes inhalés dans l'asthme.
Acta Allergol. 27, 87-99, 1972.
14. Bridger G.P. : Physiology of the nasal valve.
Arch. Otolaryng. 92, 543-553, 1970.
15. Hampton S.F., Johnsson M.C. and Galakutos G. : Studies of bacterial hypersensitivity in asthma.
J. Allergy, 34, 63-72, 1963.
16. Frick O.L. : Mediators of atopic and anaphylactic reactions.
Pediat. clin. N. amer. 16, 95-122, 1969.
17. Aas K. : Bronchial provocation tests in asthma.
Arch. Dis. Child. 45, 221-28, 1970.
18. Rhyne M.B. : Skin-testing. Concept and realities.
Ped. clin. N. amer. 16, 227-242, 1969.
19. Hourì M., Mayer A.L.R., Houghton I.E. and Jacobs D. : Correlation of skin, nasal and inhalation tests with the IgE in the serum, nasal fluid and sputum.
Clin. Allergy 2, 285-92, 1972.
20. Bryant D.H., Burns M.W. and Lazarus L. : New type of allergic asthma due to IgG "Reaginic" antibody.
Brit. J. Med. II. 589-592, 1973.
21. Herxheimer A. and Prior N. : The late bronchial reaction in induced asthma.
Int. Arch. Allergy 3, 323-339, 1952.
22. Koptezky M., Maselli R. and Ellis E.F. : Pulmonary functions studies with simple equipment in 323 normal children.
J. Allergy, clin. Immunology. 53, 1-8, 1974.
23. Huguenin-Dumittan A. et Girard J.P. : L'asthme à candida albicans.
Diagnostic immunologique et traitement chimiothérapique.
Sweiz. Med. Wschrift. 102, 1471-1474, 1972.
24. Lichtenstein L.M. and Norman P.S. : Pathogenesis of allergic rhinitis.
In "Immunological Diseases", p.825, M. Samter. Edit. Little, Brown cp. Boston, 1972.
25. Taylor G. and Shivalkar P.R. : Changes in nasal airways resistance on antigenic challenge in allergic rhinitis.

- Clin. Allergy, 3, 215-222, 1973.
26. Connell J.T. and Sherman W.B. : Hay fever symptoms related to immunological findings.
Ann. Allergy, 25, 249-248, 1967.
27. Ishizaka K. and Ishizaka T. : Human reaginic antibodies and immunoglobulins E.
J. Allergy, 42, 330-341, 1973.
28. Salvaggio J.E. : A comparison of the immunological responses of normal and atopic individuals to intranasally administered antigens.
J. Allergy, 35, 62-71, 1964.
29. Tiffenau R. : Examen pulmonaire de l'asthmatique. Masson et Cie. Edit. Paris, 1957.
30. Girard J.P. et Moret P. : Action de la serotonine et de la bradykinine en aérosol chez les asthmatiques.
Helv. Med. Acta, 30, 520-26, 1963.
31. Greenbaum L.M., Carrara M.C. and Freer R. : Inflammatory response and bradykinin.
Fed. Proc. 27, 90-92, 1968.
32. Assem E.S.K. : Adrenergic mechanisms and immediate-type allergy.
Clin. Allergy 4, 185-194, 1974.
33. Mygind N., Hausen I.B. and Jörgensen M.B. : Disodium cromoglycate nasal spray in adult patients with perennial rhinitis.
Acta Allergol. 27, 372-380, 1972.

